

**VERGLEICHE DER VIGILANZ NACH GABE
BESTIMMTER ANTIHISTAMINIKA
BEI GESUNDEN VERSUCHSPERSONEN**

Siegrun Wander-von Schierstädt

1976

Aus der Abteilung für Psychiatrische Neurophysiologie
und EEG-Diagnostik
(Prof. Dr. J. Kugler)
der Psychiatrischen Klinik
(Prof. Dr. H. Hippus)
der Universität München

VERGLEICHE DER VIGILANZ NACH GABE BESTIMMTER
ANTIHISTAMINIKA BEI GESUNDEN VERSUCHSPERSONEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnmedizin
an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Siegrun Wander-von Schierstädt
aus
Würzburg

München 1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Kugler
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Hippius
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	18. 5. 1976



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Problem	1
II. Methode	4
1. Versuchsanordnung	
2. Ableitungstechnik	
3. Kurvenauswertung	
4. Statistische Auswertung	
III. Material	10
IV. Resultate	11
A. Visuelle Beurteilung	
1. EEG	
2. Okulogramm	
3. Mechanogramm	
4. Puls	
5. Atmung	
6. Blutdruck	
B. Subjektives Befinden und neurologische Elementarbefunde	29
C. Statistische Ergebnisse	30
V. Diskussion	32
VI. Zusammenfassung	34
VII. Literatur	

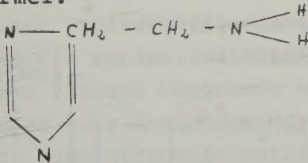
I. Problem

Antihistaminika sind Hemmstoffe des Gewebehormons Histamin, das bei verschiedenen Allergieformen freigesetzt wird und durch Erregung eines Teiles der glatten Muskulatur, wie Bronchial-, Darm- und Uterusmuskulatur, zu dessen Kontraktion führt. Die Histaminfreisetzung beim Asthma bronchiale löst zum Beispiel die Spasmen der Bronchialmuskulatur aus.

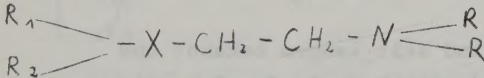
Weiterhin bewirkt die Anwesenheit von Histamin die Erschlaffung der Gefäßmuskulatur sowie eine Steigerung der Permeabilität der Kapillaren, was zur Ödembildung führt.

Angriffspunkte der Antihistaminika sind die Histaminrezeptoren im Gewebe, die sie wegen ihrer chemischen Verwandtschaft mit Histamin blockieren. Sie sind also für Histamin kompetitive Hemmstoffe.

Im Gegensatz zum Histamin mit folgender chemischer Formel:

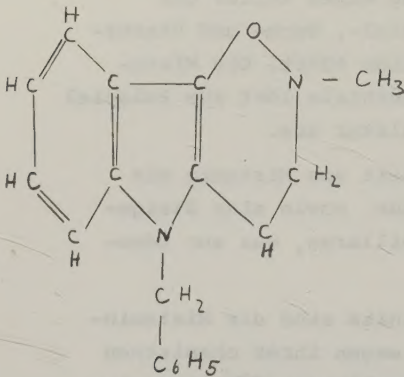


sieht das Grundgerüst des Antihistamins folgendermaßen aus:

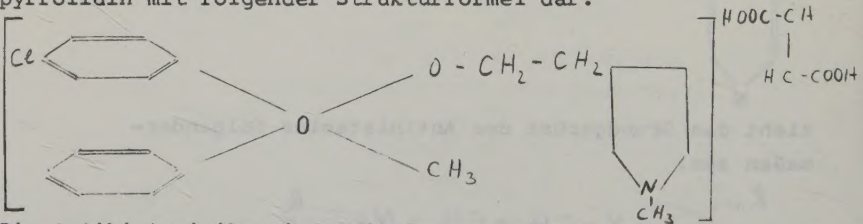


Eine optimale Wirkung wird erzielt, wenn beide Radikale am Stickstoff CH₃-Gruppen sind, während das X-Atom ein Sauerstoff-, Kohlenstoff- oder Stickstoffatom sein kann. (12)

Nach diesem System ist Omeril/Incidal (Fa. BAYER) aufgebaut, ein 3-N-Methyl-9-benzyl-1,2,3,4,-tetrahydro γ -carbolin, mit dieser Konstitutionsformel:



Tavegil (Fa. SANDOZ) hat eine neuartige chemische Struktur und stellt das Hydrogenfumarat eines (+)-1-Methyl-2-2(x-methyl-p-chlorbenzhydroloxy)äthylpyrrolidin mit folgender Strukturformel dar:



Die Antihistaminika sind seit langem bekannt und ihre Zahl ist außerordentlich groß. Zur Behandlung allergisch bedingter Krankheiten stehen heute somit eine Menge hochwirksamer Substanzen zur Verfügung. Viele Antihistaminika haben neben dem antiallergischen einen auf das Zentralnervensystem wirkenden sedierenden Effekt, der sich sehr häufig in Müdigkeit, Mattigkeit und Schläfrigkeit äußert. (7)

Der sedierende Nebeneffekt ist von Medikament zu Medikament verschieden und äußert sich individuell unterschiedlich. (12) Er ist von praktischer Bedeutung für die Fahrtauglichkeit. Der Arzt muß den Patienten gegebenenfalls anweisen, während der Dauer der Therapie kein Fahrzeug zu steuern, da eine Beeinträchtigung der Konzentrationsfähigkeit nicht auszuschließen ist. (17) Viele Personen bedürfen wegen Berufsallergien oder saisonbedingter Allergien, wie zum Beispiel Heuschnupfen, eines Antihistaminschutzes.

Deshalb wurden von der pharmazeutischen Industrie neuerdings wieder Medikamente auf den Markt gebracht, die frei sein sollen von den oben genannten Störungen und als Tagesantihistaminika empfohlen wurden.

Die Aufgabe vorliegender Arbeit war es, das neu entwickelte Antihistaminikum Omeril/Incidal mit dem seit einiger Zeit im Handel befindlichen Tavegil und einem Placebo mit Hilfe elektroencephalographischer Vigilanzbestimmungen zu vergleichen. Es sollte geprüft werden, ob Omeril/Incidal und Tavegil gegenüber Placebo besondere Muster in den Kurven hervorrufen oder Änderungen der Graphoelemente bewirken. Die Nebenwirkungen sollten dabei qualitativ und quantitativ verglichen werden.

II. Methode

Gleichzeitig mit der Untersuchung von Omeril/Incidal und Tavegil wurden in einer anderen Arbeit (1) die sedierenden Nebenwirkungen von Omeril/Incidal mit denen von Avil (Fa. ALBERT'ROUSSELL) verglichen. Um den Versuchspersonen eine zweimalige Einnahme von Omeril/Incidal und Placebo zu ersparen, wurden die Befunde nach Omeril/Incidal und Placebo in beiden Arbeiten verwendet. Die statistischen Berechnungen wurden bei allen Untersuchungen durchgeführt, um zu besseren Aussagen zu gelangen. Es handelte sich um einen doppelten Blindversuch mit Placeboeinsatz; weder dem Untersucher noch der Versuchsperson noch dem auswertenden Arzt war bekannt, um welches Medikament es sich handelte. Die Reihenfolge der Medikamente war nach einem bestimmten Schlüssel verteilt. (Tabelle 1)

Die Substanzen waren nicht zu unterscheiden, sie waren lediglich durchnummeriert von 1-4.

1/13	2/14	3/15	4/16	5/17	6/18	7/19	8/20	9/21	10/22	11/23	12/24
1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1
3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2
4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3

Der Verteilungsschlüssel wurde erst nach der Auswertung aller Ergebnisse aufgedeckt. Dabei entsprach die Substanz 1(x)mg Omeril/Incidal, 2(y)mg Avil, 3 Placebo, 4(z)mg Tavegil.

Um die Einflüsse tagesrhythmischer Schwankungen des Ausgangsverhaltens auszuschließen, wurden alle Versuche zwischen 12 und 16 Uhr durchgeführt. Die Versuchspersonen lagen während der Ableitung auf dem Rücken in einem abgedunkelten geräuscharmen Raum. Mit der Registrierung

wurde in der 30. Minute nach Einnahme des Medikamentes begonnen.

Die Ableitungen an den einzelnen Probanden wurden in wöchentlichen Abständen durchgeführt, um eine Kumulation und gegenseitige Beeinflussung der Medikamente zu vermeiden.

Vor Einnahme des Medikamentes und nach der Ableitung wurden die Versuchspersonen systematisch über ihr subjektives Befinden befragt, Blutdruck (nach Riva-Rocci) und Pulsfrequenz gemessen und neurologische Elementarbefunde erhoben.

Durch Fragebogen wurde weiterhin festgestellt, ob andere Arzneien oder Genußmittel wie Kaffee, Nikotin oder Alkohol am Vorabend oder am Versuchstag eingenommen worden waren.

Zur Ableitung wurde ein Hellige EEG-Gerät mit 12 Kanälen benutzt. Die Papiergeschwindigkeit betrug 15 mm/sec. Das EEG wurde auf 8 Kanälen in Anordnung zweier paramedianer Längsreihen abgeleitet. Die Elektroden wurden frontal, präzentral, zentral und occipital mit einer Gummihaut am Kopf fixiert. Das EEG wurde visuell ausgewertet, die Schlafstadien wurden nach der von Kugler modifizierten Schlafstadienbestimmung von Loomis angegeben. (9) Abb. 1

Einteilung der Schlafstadien									
Rechtschaffen Dement/k			Verhalten	Kugler	EEG-Muster				
Loomis Robb Gibbs					Führendes Kenn- zeichen	Reaktion			
W	Wachheit			A ₀	Normvariante	Vis. Block, Reaktion (VBR)			
NON-REM	I	A 1	Schläfrigkeit	A ₁ A ₂	α-Diffusion aniedrig, spärlich	VBR verringert VBR paradox			
		B 2a 2b 2c	Einschlafen	B ₀ B ₁ B ₂	niedrige δ δ niedrig, δ mittelhoch δ " "	VBR fehlt niedrige Vertex-W. hohe Vertex-W.			
	2 II	C 3	Leichter Schlaf	C C ₁ C ₂	hohe δ + δ', 30% der Zeit hohe δ, 50% d. Zeit langs. δ, fast konst.	K-Komplexe			
	3 III	D 4	Mittlerer Schlaf	D D ₀ D ₁ D ₂	δ bis 30% d. Zeit δ bis 50% d. Zeit δ bis 80% d. Zeit	breite K-Komplexe δ-Aktivitäten			
	4 IV	E 5	Tiefer Schlaf	E E ₀ E ₁ E ₂	δ kontinuierlich δ sehr hoch δ sehr langsam u. hoch	keine			
				F	periodisch langsame Gruppen/flache Strecken	keine			
	V	0	Rasche Augen- bewegungen	B/ REM	niedrig, rasch, A ₁ -B ₂ mit Augenbeweg.	z.T. keine (B) z.T. Vertex-Wellen			
	REM								

Abb. 1

Auf vier weiteren Kanälen wurden das Okulogramm, EKG, Mechanogramm und die Atemfrequenz registriert. Um das ebenfalls visuell ausgewertete Okulogramm abzuleiten, wurden zwei plättchenförmige Klebeelektroden an den temporalen Lidwinkeln der Versuchspersonen angebracht. Die Menge der Augenbewegungen wurde in allen aufeinanderfolgenden 40-sek.-Epochen geschätzt und in Indexwerten von 1-10 ausgedrückt. In den graphischen Darstellungen wurden die Indexwerte von 1-10 durch senkrechte Striche von 1-10 mm Höhe ausgedrückt. Die EKG-Ableitung erfolgte von beiden Handgelenken. Die Pulsfrequenz pro Minute wurde durch auszählen festgestellt und in die graphische Darstellung eingezeichnet. Zur Aufzeichnung der Massenbewegungen und Myokloni im Mechanogramm wurde ein Phillipps Erschütterungsmeßstab, der keinen Kontakt zur Versuchsperson

hatte, am Fußende der Liege aufgestellt.

Die Atmung wurde durch einen auf dem unteren Rippenbogen der Versuchsperson mit Gummibändern befestigten Quetschkondensator registriert, die Frequenz jede Minute ausgezählt und in die graphische Darstellung eingezeichnet. (Abb. 2)

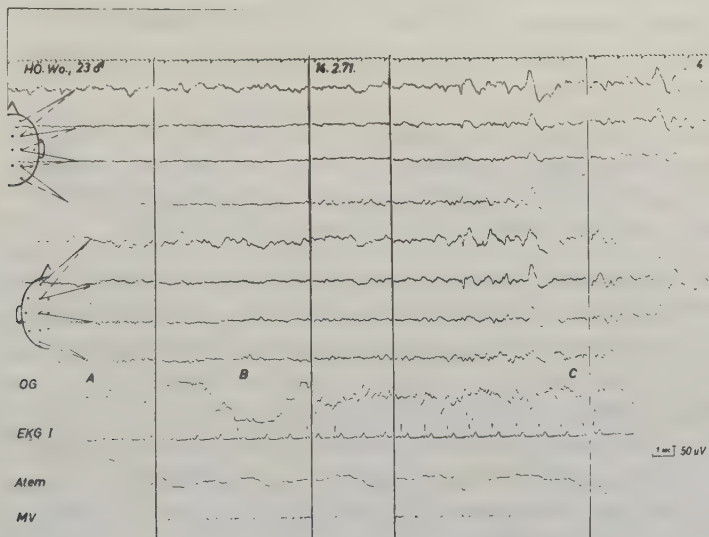


Abb. 2

Zu Abb. 2: Normale Schlafstadien einer gesunden Versuchsperson (Hö.Wo., 23 a)

- A: (Stad. W) Wachzustand mit spindelliger Alpha-Tätigkeit. Im Okulogramm (OG) unregelmäßige Bulbusartefakte.
- B: (Stad. 1) Im EEG flache Aktivität. Im OG langsame pendelförmige Bulbusbewegungen. Im EKG Pulsfrequenz geringfügig verlangsamt. Atmung flach. Unmittelbar anschließend Schläfrigkeitsstadium mit Lambdoidwellen bzw. Rhowellen occipital.
- C: (Stad. 2) Mittlere Schlafstadien mit Serien von langsamen Wellen, einzelnen kleinen Vertexwellen und einem

K-Komplex, Atmung flach und langsam. Im Anschluß tiefere Schlafstadien (Stad. 3) mit höheren Serien von Deltawellen.

Aus den Werten jeder einzelnen Ableitung wurde eine graphische Darstellung angefertigt. Daraus wurden Mittelwerte errechnet. Die Definition der Sigmaspindeln, K-Komplexe und der Vertexwellen entspricht der klassischen Definition.

Unter Thetagruppen verstehen wir nicht die zeitweilig bestehenden, unterlagerten flachen Thetawellen, sondern überhöhte kurze Thetagruppen, die bei einzelnen Versuchspersonen im Wachzustand aufgetreten sind.

Die Bezeichnung Rhowellen benützten wir synonym für Lambdoidwellen und verstanden darunter Serien von kleinen positiven, steilen Wellen in der Occipitalregion, die den Lambdawellen des Wachzustandes ähnlich sind. Diese Rhowellen sind Elemente, die in den Schläfrigkeitsstadien und nicht im Wachzustand auftreten und bei denen wir bisher keine Beziehungen zu den Augenbewegungen feststellen konnten. Um die Unterschiede zum Ausdruck zu bringen, verwendeten wir den griechischen Buchstaben Rho.

Zur statistischen Auswertung wurde die Rangvarianzanalyse von Friedman herangezogen.

Die Meßergebnisse wurden in eine Tabelle eingetragen, in der die N Individuen vertikal und die k Bedingungen horizontal eingetragen wurden. Den Meßwerten jeder einzelnen Versuchsperson wurden Rangwerte in der Höhe von 1-k zugeordnet. Für gleiche Meßwerte wurden mittlere Rangplätze verteilt. Die Rangwerte der einzelnen Bedingungen wurden addiert. Unter Annahme der Nullhypothese weichen diese Rangsummen nicht oder nur zufällig voneinander ab. Üben einzelne Bedingungen jedoch einen systematischen Einfluß aus, so werden die k Bedingungen

unterschiedliche Rangsummen ergeben. Um eine Entscheidung darüber treffen zu können, ob bestimmte Rangsummenunterschiede noch als zufallbedingt angesehen werden können oder nicht, hat Friedmann eine Testgröße angegeben, die sich aus folgender Formel errechnet:

$$V = \frac{12}{nk(k+1)} \sum R^2 - 3n(k+1)$$

n = Anzahl der Individuen (bei uns 24)

k = Anzahl der Testsubstanzen (4)

$\sum R^2$ = Summe der Quadrate der Rangwerte.

Die Prüfstatistik ist für nicht zu kleine Stichproben wie für k-1 Freiheitsgrade verteilt und konnte daher nach der Tafel beurteilt werden. So konnte festgestellt werden, ob und in welchem Verhältnis sich die Mittel voneinander unterscheiden. Welche Medikamente signifikant unterschiedliche Behandlungsergebnisse aufwiesen, ging aus diesem Test nicht hervor. Dazu benötigten wir Tabellen mit kritischen Differenzen. Durch Vergleiche der kritischen Differenz mit der erzielten Differenz der Rangsummen kann festgestellt werden, welche Medikamente sich signifikant unterscheiden. Die kritische Differenz beträgt für k = 4 und N = 24 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10 % 20,5, bei 5 % 23 und bei 1 % 27,8.

Es wurde von einem paarweisen Vergleich Abstand genommen und stattdessen Avil in die statistische Auswertung mit einbezogen, um eine größere Aussagekraft des Friedmantestes zu erreichen.

III. Material

Die Untersuchung wurde an 24 Versuchspersonen durchgeführt, die sich freiwillig gegen Bezahlung zur Verfügung gestellt hatten. Das Durchschnittsalter der 18-30jährigen Versuchspersonen betrug 26 Jahre, eine weitere, in der Statistik nicht berücksichtigte männliche Versuchsperson war 72 Jahre alt, 7 Versuchspersonen waren weiblich und 17 männlich.

14 Probanden kannten EEG-Ableitungen schon aus früheren Versuchen, bei denen sie sich zur Verfügung gestellt hatten.

lfd. Nr.	Alter	Geschlecht	Anzahl der EEG-Ableit.	Name
1	27 a	m	0	Po.Eck.
2	24 a	m	10	La.Mi.
3	30 a	w	0	Wa.Si.
4	19 a	w	0	Ke.An.
5	27 a	m	0	Wa.St.
6	23 a	m	6	Ha.Fr.
7	26 a	m	0	Sch.An.
8	27 a	m	12	Ra.Ul.
9	23 a	m	0	Hö.Wo.
10	24 a	w	0	Ho.Fr.
11	72 a	m	20	He.Wa.
12	26 a	m	6	Hi.Al.
13	22 a	w	6	An.El.
14	23 a	m	0	We.Fr.
15	24 a	m	4	Ab.Ha.
16	22 a	m	4	Wi.Wo.
17	28 a	w	0	We.Su.
18	27 a	m	12	Ne.Ra.
19	32 a	m	16	Lö.Le.
20	26 a	m	10	Su.Be.
21	27 a	m	0	Fu.Wo.
22	25 a	m	6	Fr.Be.
23	37 a	w	14	Os.Be.
24	31 a	w	14	He.Hi.

IV. Resultate

A. Visuelle Beurteilung

1. EEG

Die Mittelwerte aller pro Zeiteinheit abgelesenen Werte wurden für jedes Präparat in graphische Verlaufsdarstellungen übertragen (Abb. 3, 4, 5). Die Kurve (das "Vigilo-Somnogramm") von Omeril/Incidal steigt am steilsten an, die von Placebo und Tavegil geringer. Während bei Omeril/Incidal ein Abfallen der Kurve schon nach dreißig Minuten zu verzeichnen ist, hält die Schlaf-
rigkeitsneigung bei Tavegil und Placebo etwa bis zur vierzigsten Minute an.

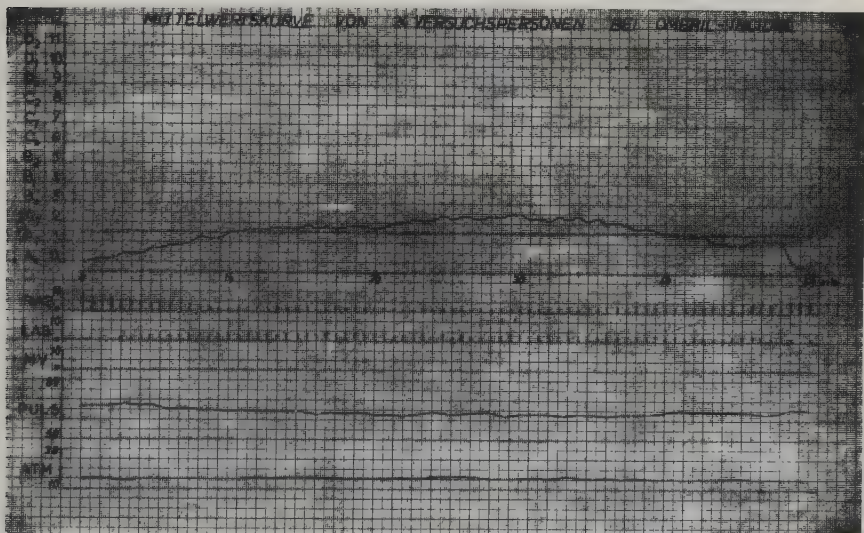


Abb. 3

Mittelwertskurve des Verlaufes von 24 Versuchspersonen nach Omeril/Incidal. Der Indexwert für die Vigilanz (proportional für die Fläche der Kurve) beträgt 1,5; rasche und langsame Augenbewegungen zeigen ein reziprokes Verhalten. Geringe Abnahme der Pulsfrequenz. Keine wesentliche Änderung der Atemfrequenz.

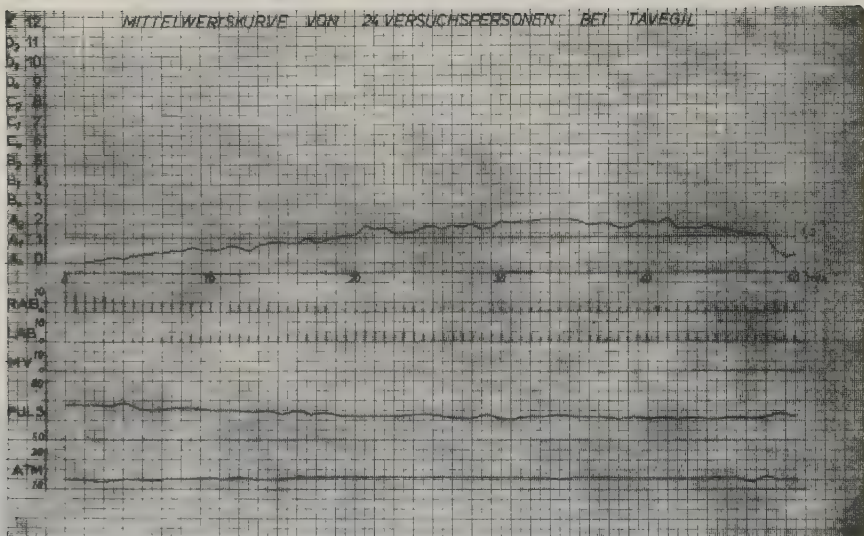


Abb. 4

Mittelwertskurve des Verlaufes von 24 Versuchspersonen nach Einnahme von Tavegil. Der Indexwert der Vigilanz beträgt 1,3. Der Übergang vom Wachzustand zu den Stadien verringerter Vigilanz erfolgt etwas langsamer. Das reziproke Verhalten von raschen und langsamen Augenbewegungen ist deutlich. Die Abnahme der raschen Augenbewegungen erfolgt etwas langsamer als nach Omeril. Geringe Abnahme der Pulsfrequenz. Atmung praktisch unverändert.

Die Indexwerte von 1,6 bei Placebo, 1,5 bei Omeril/Incidal und 1,3 bei Tavegil sind dem Flächenintegral der Mittelwertskurven annähernd proportional. Das heißt, daß die spontane Schläfrigkeitsneigung bei Omeril/Incidal und Tavegil etwa der von Placebo entspricht.

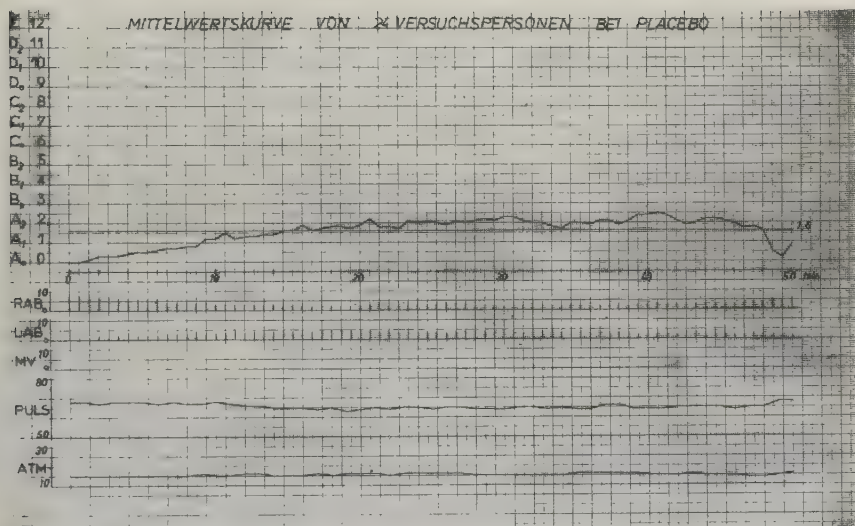


Abb. 5

Mittelwertskurve des Verlaufes von 24 Versuchspersonen nach der Einnahme von Placebo. Der Indexwert der Vigilanz beträgt 1,6. Es bestehen etwas länger anhaltende Schläfrigkeitsstadien bei Ende der Ableitung. Das rezi-proke Verhalten von raschen und langsamen Augenbewegungen ist deutlich. Der Eintritt der Vigilanzminderung erfolgt nicht so rasch wie nach Omeril. Geringe Abnahme der Pulsfrequenz. Atmung praktisch unverändert.

Die Einschlafzeit beträgt bei Tavegil und Placebo 14 Minuten, bei Omeril/Incidal 11 Minuten, wenn man den Beginn des Einschlafens mit dem erstmaligen Auftreten von B_1 definiert. In einer weiteren Berechnung wurde gezeigt, daß sich die Probanden allmählich an das Schlafen während der Ableitung gewöhnten. Und zwar waren die Schlaftiefen aller Personen insgesamt bei der dritten

Ableitung am höchsten, während sie bei der vierten Ableitung wieder etwas abfielen. Der Unterschied zwischen der ersten und der zweiten Ableitung war am stärksten ausgeprägt.

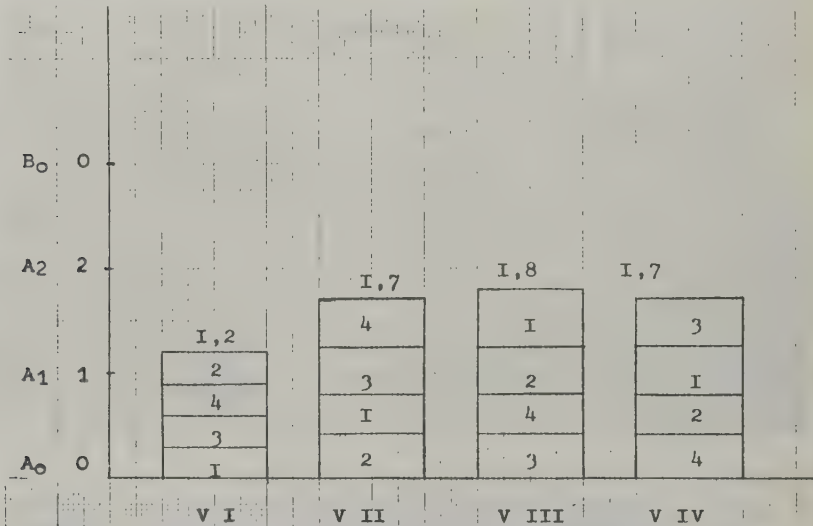


Abb. 6

Unterschiede der Gesamtindexwerte für die Vigilanz nach den ersten, zweiten, dritten und vierten Versuchen.

I = Omeril/Incidal, 2 = Avil, 3 = Tavegil, 4 = Placebo.

Innerhalb einer Testgruppe gab es erhebliche Schwankungen in der Schlafneigung und den dadurch erreichten Schlaftiefen. Die Abbildungen 7 - 12 geben ein deutliches Beispiel dafür.

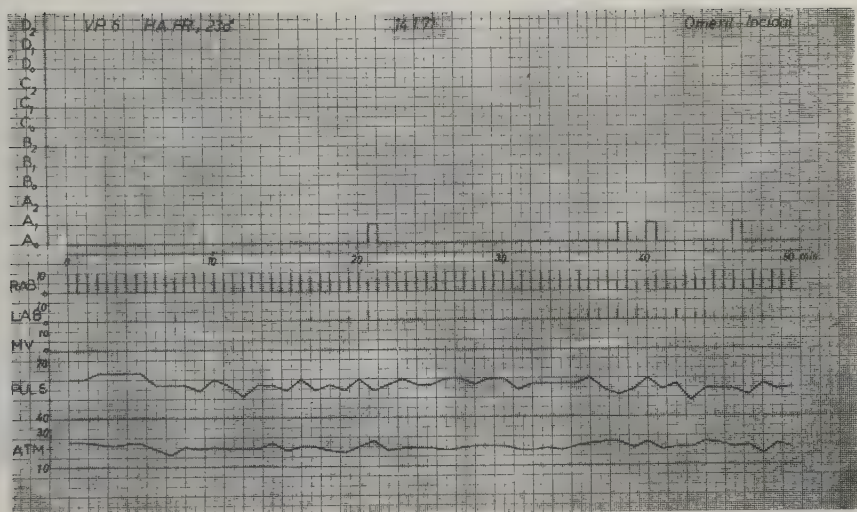


Abb. 7

Graphische Verlaufsdarstellung des Versuchsablaufes
nach Omeril/Incidal mit Fehlen von Schlafstadien.
(Ha.Fr. 23 a ♂ vom 14.1.71)

Anhaltender Bestand von raschen Augenbewegungen mit geringen periodischen Variationen als Ausdruck motorischer Aktivität. Nur vorübergehend langsame Augenbewegungen von der 35. - 47. Minute; dabei geringe Abnahme der raschen Augenbewegungen. Im Mechanogramm (MV) keine besonderen Bewegungsabläufe. Die Pulsfrequenz nimmt mit zunehmender Versuchsdauer ab, ebenso die Atemfrequenz.

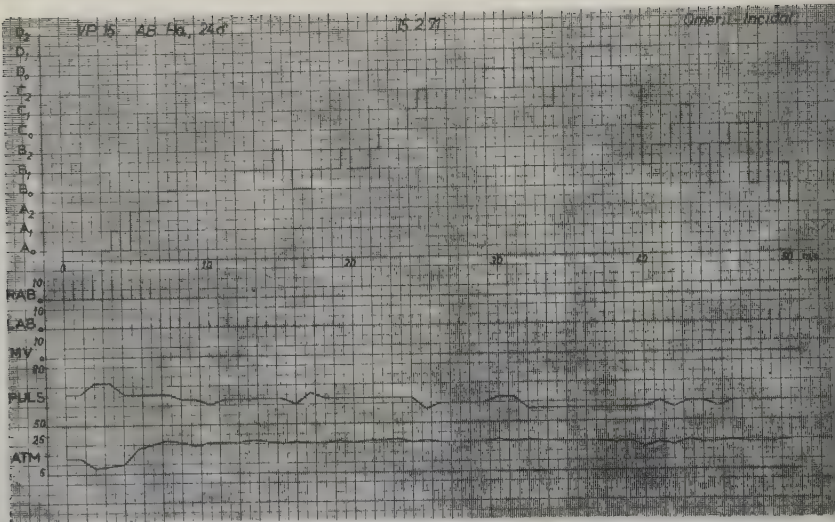


Abb. 8

Graphische Verlaufsdarstellung des Versuchsablaufes
nach Omeril-Incidal mit Schlafstadien.

(Ab.Ha. 24 a ♂ vom 15.2.71)

Die raschen Augenbewegungen (RAB) des Wachzustandes er-
löschen beim Eintritt von Schläfrigkeit. Beim Durchlau-
fen von Schläfrigkeitsstadien kommt es zu Serien von
langsamen Bulbusbewegungen (LAB), die jedoch beim Über-
gang in tiefere Schlafstadien wieder verschwinden.

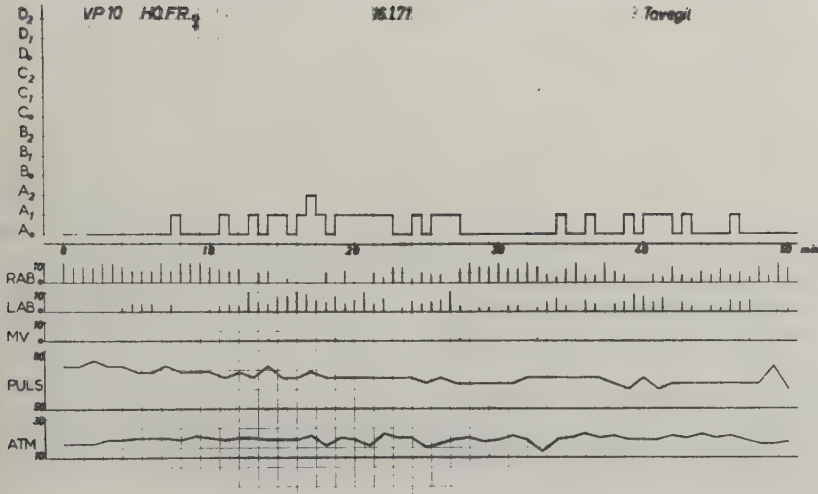


Abb. 9

Graphische Verlaufs-darstellung des Versuchsablaufes
nach Tavegil bei Fehlen von Schläfrigkeit.

(Ho.Fr. 24 a ♀ vom 16.1.71)

Die raschen Augenbewegungen des Wachzustandes zeigen ent-
sprechend den Vigilanzänderungen bestimmte Schwankungen.
Reziprokes Verhalten der langsamen Augenbewegungen.

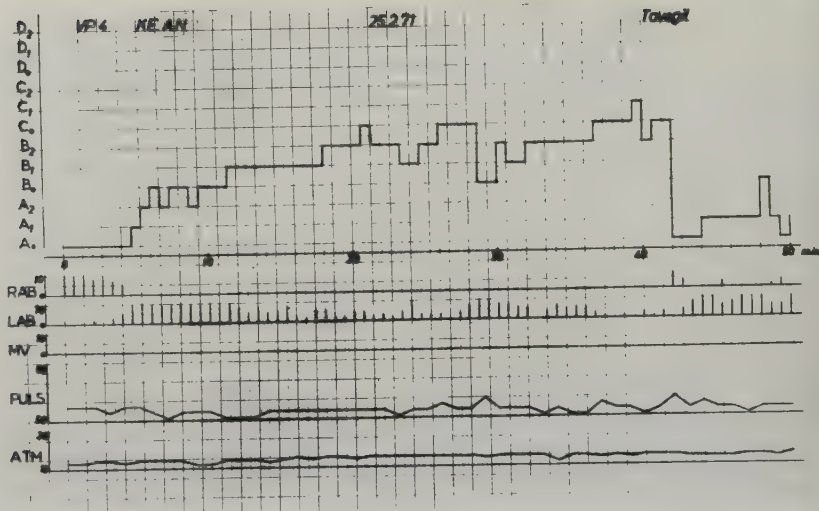


Abb. 10

Graphische Verlaufsdarstellung des Versuchsablaufes
nach Tavegil mit Schlafstadien.

(Ke.An. ♀ vom 25.2.71)

Ähnlicher Verlauf wie in Abb. 8, jedoch entsprechend
der geringeren Schläfrigkeit länger anhaltende langsame
Augenbewegungen.

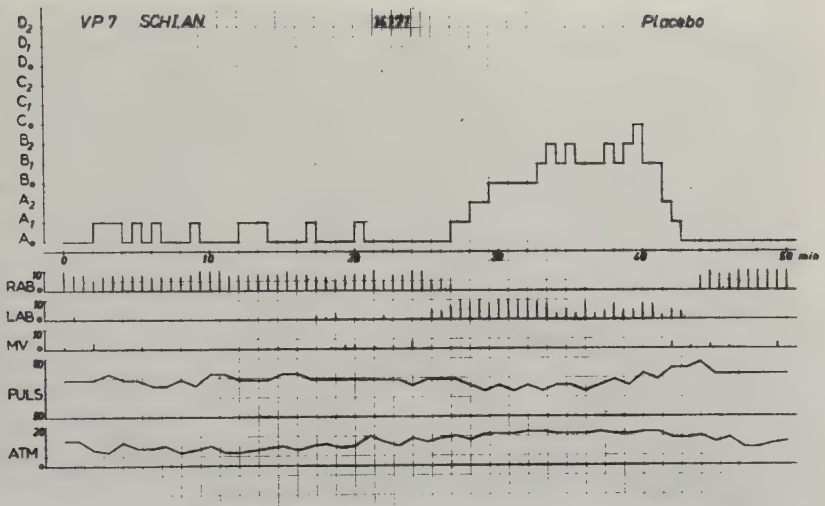


Abb. 11

Graphische Darstellung des Versuchsablaufes nach Placebo mit geringen spontanen Schläfrigkeitsstadien.

(Schi.An. ♂ vom 14.1.71)

Das reziproke Verhalten von raschen und langsamen Augenbewegungen ist hier besonders deutlich.

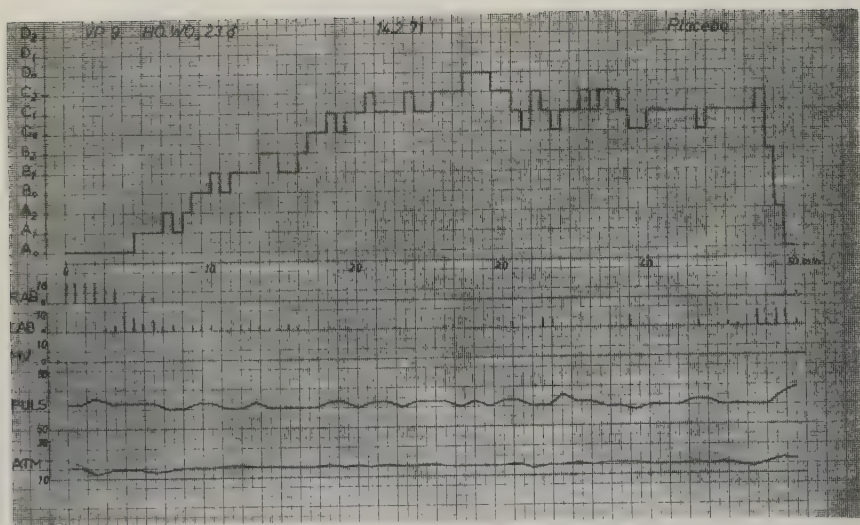


Abb. 12

Graphische Darstellung des Versuchsablaufes nach Placebo mit spontanen Schlafstadien.

(Hö.Wo. 23 a ♂ vom 14.2.71)

Lang anhaltende mittlere und flüchtige tiefe Schlafstadien. Ablauf der Augenbewegungen vergleichbar Abb. 8.

Um Vigilanzänderungen zu vergleichen, kann man als weiteres Kriterium die prozentuale Verteilung der einzelnen Schlafstadien heranziehen (Abb. 13). Bei den Wachstadien (A) besteht bei Omeril/Incidal und Placebo kaum ein Unterschied, während Tavegil etwas über den Werten der anderen beiden liegt.

Bei den leichten Schlafstadien (B) liegt der Anteil nach Tavegil unter den Anteilen von Placebo und Omeril/Incidal. Bei den mittleren Schlafstadien (C) ist der Wert von Omeril/Incidal dagegen am niedrigsten, während bei den tiefen Schlafstadien (D) Tavegil keinen Wert mehr aufweist und Placebo vor Omeril/Incidal liegt.

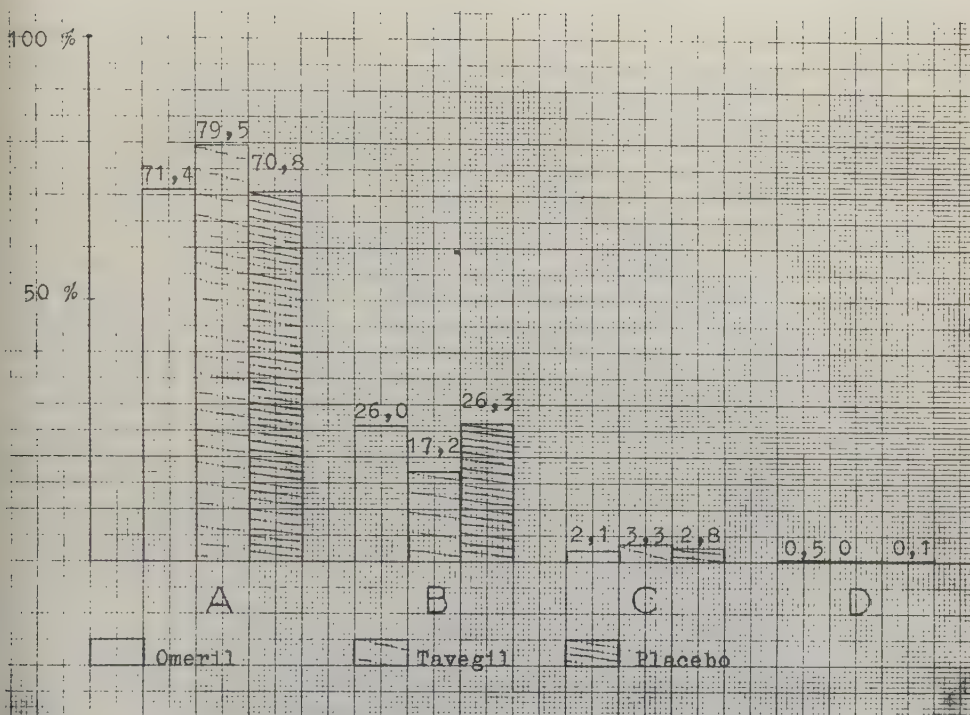


Abb. 13

Zusammenfassende Darstellung der Gruppen von Vigilanzstadien und deren Vergleich nach den einzelnen Mitteln.

Vergleicht man die Prozentzahlen der einzelnen Medikamente miteinander und unterteilt die Vigilanzstadien genauer, so zeigt sich, daß bei Tavegil die einzelnen Stadien im dargestellten Profil ständig abnehmen, während nach Placebo und Omeril/Incidal die B_1 -Phase größer ist als die daneben gezeichneten Stadien.

(Abb. 14, 15, 16)

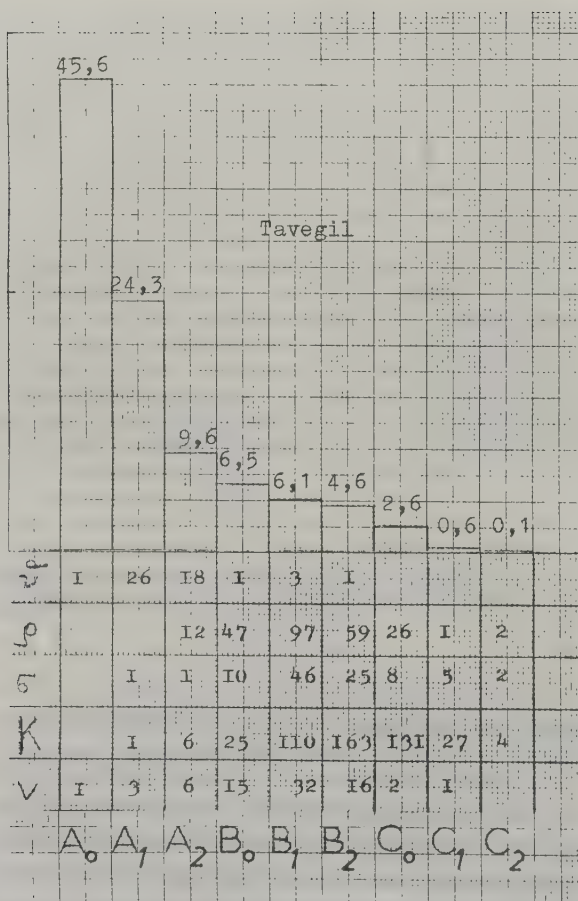


Abb. 14

Prozentsatz der einzelnen Schlafstadien nach Tavegil und die Indexwerte der dazugehörigen ausgewählten Graphoelemente.

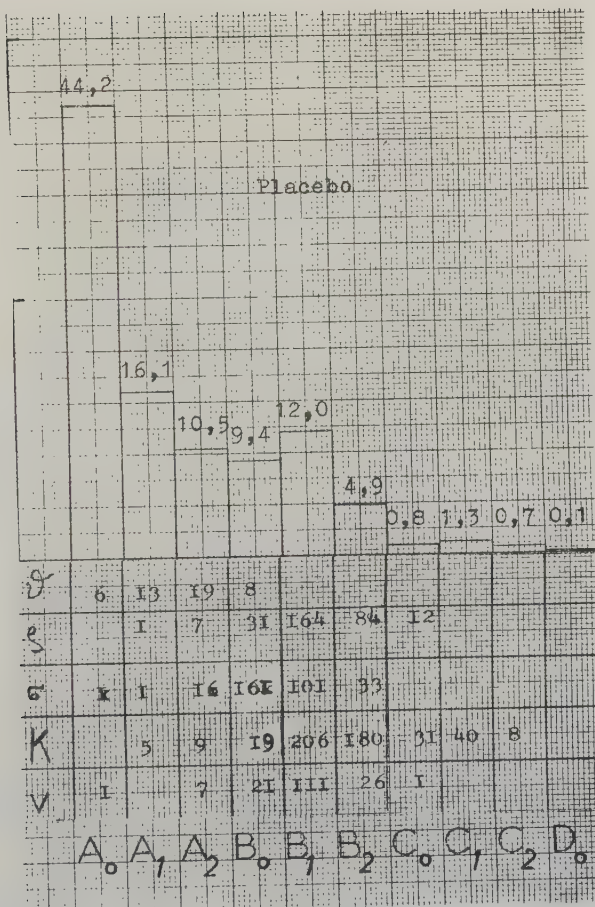


Abb. 15

Prozentsatz der einzelnen Schlafstadien nach Placebo und die Indexwerte der dazugehörigen ausgewählten Graphoelemente.

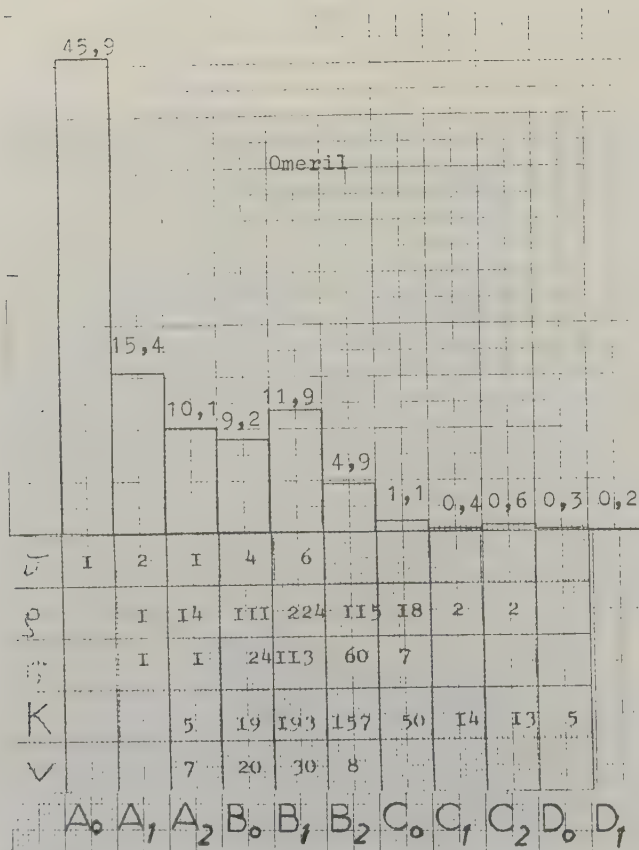


Abb. 16

Prozentsatz der einzelnen Schlafstadien nach Omeril/Incidal und die Indexwerte der dazugehörigen ausgewählten Graphoelemente.

Eine Dominanz der Graphoelemente zeigt sich, wenn man sie in Beziehung zu den einzelnen Schlafstadien setzt (Abb. 17). Rho-Wellen, Vertexwellen und Sigmaspindeln haben ihr Maximum in B₁, ansonsten zeigen sie eine fast symmetrische Verteilung. K-Komplexe zeigen in B₁ und B₂ fast gleich hohe Werte und haben sonst eine asymmetrische Verteilung. Theta-gruppen haben in den Wachstadien A₁ und A₂ ihren höchsten Wert und nehmen bis zu B₂ vollständig ab.

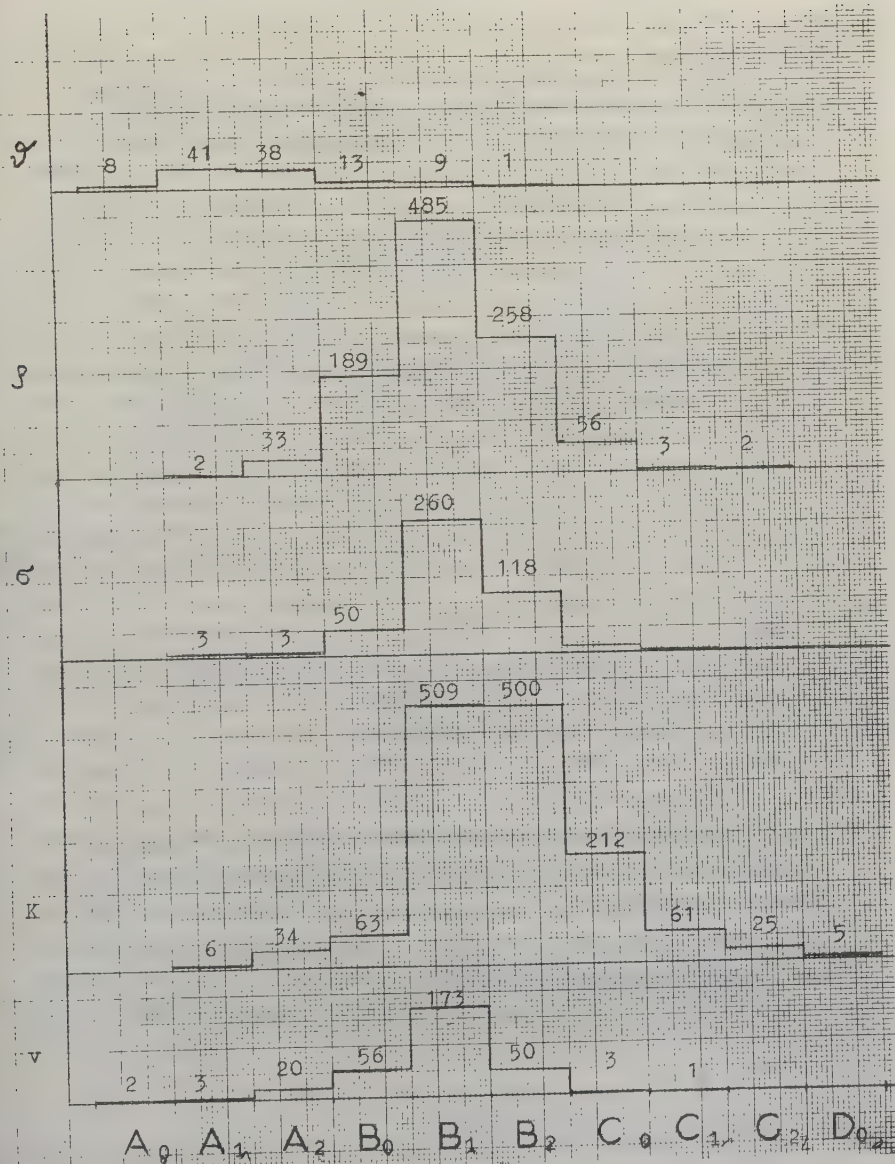


Abb. 17

Zu Abb. 17:

Graphische Darstellung ausgewählter Graphoelemente bezogen auf die einzelnen Vigilanzstadien aller drei Gruppen.

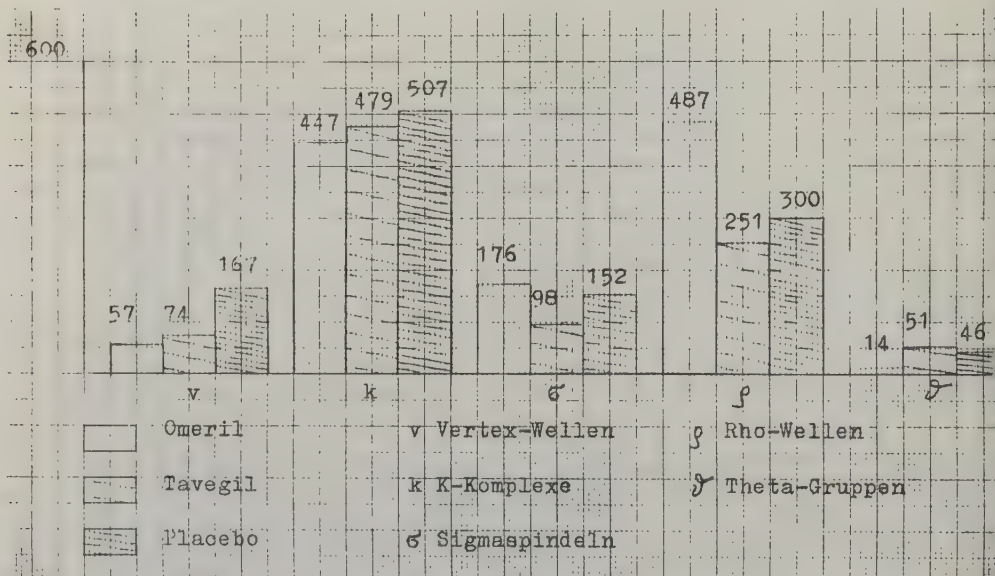


Abb. 18

Verhältnis der Indexwerte für Vertexwellen, K-Komplexe, Sigmaspindeln, Rho-Wellen und Thetagruppen nach den einzelnen Mitteln.

In dieser Abbildung ist keine einheitliche Tendenz in der Verteilung zu erkennen.

2. Okulogramm

Das Lidflattern des Wachzustandes ist ein Reflexgeschehen, das während des Einschlafens gedämpft wird. Auf allen Mittelwertskurven ist ein deutliches reziprokes Verhalten von langsamen und schnellen Augenbewegungen zu erkennen. Die langsamen sinusähnlichen Augenbewegungen treten beim Einschlafen auf, während in dieser Zeit die raschen Augenbewegungen abnehmen. Das Okulogramm unserer Kurven zeigt hierin ein reguläres Verhalten. Die langsamen pendelförmigen Augenbewegungen erlöschen in tiefen Schlafstadien vollständig, z.B. beim Erreichen vom Stadium C_0 , wie auf Abb. 8 und Abb. 12 zu erkennen ist. Auf den Mittelwertskurven erlöschen die langsamen Augenbewegungen nicht, da ein mittlerer Schlafiefenwert von B_0 nicht erreicht wird. Dieses Ausbleiben von höheren Werten beruht darauf, daß die normalen Schlafiefen bei den einzelnen Versuchspersonen zeitlich nicht zusammenfallen. Unter Omeril/Incidal und Placebo wird nur in den ersten 30 Minuten die Häufigkeit der langsamen Augenbewegungen gesteigert, sinkt dann langsam wieder ab, um dagegen die Häufigkeit der raschen Augenbewegungen wieder ansteigen zu lassen. Anscheinend kommt es schon vor Ende der Ableitungszeit zu afferenten Stimulationen, wodurch das Vigilanzniveau verändert wird.

Ähnlich ist das Verhalten von raschen und langsamen Augenbewegungen bei Tavegil, so daß aus den Augenbewegungen auf keine unterschiedlichen sedierenden Effekte der 3 Medikamente geschlossen werden kann.

3. Pulsfrequenz

Normalerweise sinkt die Pulsfrequenz mit zunehmender Schlafentiefe ab, wie auch aus unseren Mittelwertskurven hervorgeht, wobei die einzelnen Präparate keinen nennenswerten Unterschied hervorrufen. Die vor und nach dem EEG gemessenen Werte zeigen einen Unterschied von 8 Schlägen pro Minute.

4. Blutdruck

Die Messung des Blutdruckes vor Beginn und nach Beendigung der einzelnen Versuche ergab ein unterschiedliches Absinken der Werte. Im Mittel war bei Placebo ein Absinken des systolischen Druckes um 5 mm/Hg und des diastolischen um 4,5 mm/Hg, bei Omeril/Incidal um 4 mm Hg und 1,5 und bei Tavegil nur um 3,5 und 0,9 mm Hg festzustellen.

5. Massenbewegungen

Das Mechanogramm läßt bei dieser Versuchsreihe keine Aussagen zu, da die Mittelwerte durch die Verteilung über 50 Minuten keinen Wert über 1 ergeben.

6. Atmung

In Ruhe und bei Wachheitsminderung sinkt gewöhnlich die Atemtätigkeit. Auf unseren Mittelwertskurven von Omeril/Incidal und Placebo schwanken die Werte etwa gleichmäßig zwischen 15 und 16 Zügen pro Minute, während bei Tavegil die Frequenz am Anfang der Ableitung zwischen 15 und 14 schwankt und von der 16. Minute an bis zur 46. Minute konstant bei 16 liegt, also ein schwacher Anstieg zu verzeichnen ist.

B. Subjektives Befinden und neurologische
Elementarbefunde

Die Auswertung der Fragebögen ist in Tabelle 2 zusammengefaßt und erbrachte für leichten Kopfschmerz und Mattigkeit, Übelkeit und angenehme Frische bei Omeril/Incidal, Tavegil und Placebo nahezu keine, bei Schläfrigkeit gleich häufige Angaben. Über leichte Benommenheit machten bei Omeril/Incidal 5/24 Versuchspersonen, bei Placebo nur 1/24 Versuchspersonen Aussagen. Ein Gefühl der Schwere gaben nur 2/24 Versuchspersonen an.

Die summarische Bewertung brachte nach der Ableitung bei Omeril/Incidal bei 12/24 Fällen, bei Tavegil bei 11/24 und bei Placebo bei 7/24 Fällen unangenehme Empfindungen.

Jeweils 1/24 Versuchspersonen fühlte sich bei Omeril/Incidal und Tavegil nach der Ableitung frischer.

	Omeril	Tavegil	Placebo
Leichte Kopfschmerzen	1	1	-
leichte Benommenheit	5	5	1
leichte Schläfrigkeit	4	3	4
körperliche Mattigkeit	1	1	1
Gefühl der Schwere	2	-	-
Übelkeit und intestinale Sensationen	1	-	1
angenehm, frisch	1	1	-

Tab. 2

Subjektives Befinden nach der Ableitung

Bei Omeril/Incidal zeigten 2/24 Versuchspersonen bei den neurologischen Elementarbefunden nach der Ableitung einen unsicheren Seiltänzerengang, bei 1/24 war der Romberg positiv, d.h. die Versuchsperson hatte das Gefühl, zur Seite zu kippen, wenn sie mit geschlossenen Augen senkrecht stand.

Bei Placebo war eine Versuchsperson mit unsicherem Seiltänzerengang.

Bei Tavegil wurde nichts Auffälliges festgestellt.

C. Statistische Ergebnisse

Bei den 4 Testpräparaten (I) ergab sich ein V-Wert von 13,98. Der kritische Wert für drei Freiheitsgrade und eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $P = 0,01$ beträgt 11,3. Um den signifikanten Unterschied hinsichtlich des sedierenden Effektes zu finden, mußte man die Differenzen der Rangsummen bilden, um daraus zu eruieren, zwischen welchen Substanzen sich der Unterschied auswirkte. Dabei mußte man feststellen, daß sich zwischen den 3 hier getesteten Präparaten kein signifikanter Unterschied ergab. Die folgende Tabelle zeigt die Mittelwerte für die Vigilanz sowie die dazugehörigen Rangzahlen der 24 Versuchspersonen bei allen 4 Testpräparaten.

Vp	Omeril/Incidal		Avil		Tavegil		Placebo	
	Mittelwert	Rangzahl	MW	RZ	MW	RZ	MW	RZ
1	0,54	1	2,15	3	0,66	4	0,58	2
2	2,25	3	3,77	4	0,79	1	0,92	2
3	2,62	3	3,12	4	1,08	1	1,52	2
4	4,33	3	3,00	2	4,42	4	2,13	1
5	4,33	2	4,88	4	0,77	1	4,36	3
6	0,63	2	0,92	4	0,52	1	0,82	3
7	1,23	2	4,81	4	2,33	3	0,92	1
8	3,00	3	3,42	4	0,70	1	0,95	2
9	1,25	1	1,91	2	4,00	3	7,04	4
10	0,76	1,5	1,87	3	0,76	1,5	2,40	4
11	1,36	3	1,40	4	1,33	2	0,58	1
12	0,51	2	0,50	1	0,52	3	0,59	4
13	0,52	1	3,00	4	0,79	2	1,52	3
14	1,66	2	2,37	3	1,33	1	3,92	4
15	5,14	3	7,75	4	4,83	2	2,81	1
16	0,59	3	1,33	4	0,56	2	0,50	1
17	4,54	4	4,32	3	2,12	1	2,66	2
18	0,97	3	2,16	4	0,90	2	0,61	1
19	0,76	1	1,13	3	1,66	4	0,82	2
20	1,95	2	2,66	3	1,31	1	3,76	4
21	1,54	2	1,38	1	1,60	3	1,73	4
22	1,57	1	2,51	3	1,80	2	2,77	4
23	2,00	2	2,89	4	1,68	1	2,87	3
24	0,97	3	1,02	4	0,57	1	0,66	2
Summe der Rangzahlen		53,5		79		47,5		60

Tab. 3

Bei den ausgewählten Graphoelementen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, so daß auf eine vergleichende graphische Darstellung verzichtet wurde.

V. Diskussion

Die einzelnen Versuche erfolgten an denselben Versuchspersonen. Dadurch war ein genauer Wirkungsvergleich möglich. Durch Anwendung des doppelten Blindversuches war eine gegenseitige Beeinflussung der Versuchspersonen ausgeschaltet und eine objektive Auswertung durch den Versuchsleiter und den auswertenden Arzt gegeben. Durch die Placebogabe war es möglich, die eigentliche Wirkung der Medikamente von psychischen Effekten abzugrenzen. Die größere Schläfrigkeitsneigung bei der zweiten und dritten Ableitung läßt sich durch ein Nachlassen der Erwartungsspannung und die Gewöhnung an eine fremde Umgebung und Schlafstellung erklären. Bei manchen Versuchspersonen kommt noch das Nachlassen des Unbehagens durch den Anblick medizinischer Geräte und der Krankenhausatmosphäre hinzu.

Die raschen Augenbewegungen werden durch nystagmusähnliche Bulbusbewegungen, willkürliche und unwillkürliche Blickbewegungen sowie durch Lidbewegungen und Kontraktionen des Musculus orbicularis oris hervorgerufen, sind also Zeichen einer motorischen Aktivität. Beim Eintritt von Schläfrigkeit kommt es zur Abnahme dieser Aktivitätsform und zum Auftreten von sinusähnlichen Pendelbewegungen mit einer Zyklusdauer von 3-5 Sekunden. Wir haben bewußt die Bezeichnung REM (Rapid Eye Movements) vermieden, da der Terminus REM Perioden der Übereinstimmung von raschen Augenbewegungen mit einem flachen und raschen EEG nach vorher abgelaufenen Schlafzyklen vorbehalten bleiben sollte.

Bezieht man die statistische Signifikanzberechnung auf alle 4 Präparate (I), so lassen sich auch dabei keine verwertbaren Unterschiede feststellen. Am auffälligsten verhält sich Avil, z.B. im Profil der Prozentzeiten

für die einzelnen Vigilanzstadien, bei dem die Anteile der Wachstadien fast um die Hälfte geringer sind als nach Omeril/Incidal, Tavegil und Placebo, die alle drei um einen ähnlichen Wert geringfügig schwanken, wobei Placebo den geringsten Wert aufzeigt. Bei Avil und Tavegil treten die Stadien einer reduzierten Aufmerksamkeitsspannung A_1 häufiger auf. Bei Avil ist auch noch das Stadium A_2 deutlich vermehrt gegenüber den anderen drei Präparaten. Bei den Stadien der leichten Schläfrigkeit $B_0 - D$ sind keine Unterschiede mehr festzustellen.

Die Unterschiede lassen annehmen, daß Avil die Wachheitsspannung im Gegensatz zu den anderen zwei Medikamenten geringfügig vermindert, elektrencephalographisch sichtbar jedoch nur bis zu den Mustern A_1 und A_2 . Die Wirkung reicht aber zur Induktion leichter Schlafstadien nicht aus. Bei Tavegil erscheint diese Wirkung noch geringer, denn sie bezieht sich nur auf das Stadium A_1 , während die anderen Stadien fast die gleichen Werte wie Omeril/Incidal und Placebo aufweisen.

Die Graphoelemente zeigen eine eindeutige Beziehung zu den Vigilanzstadien. Es fehlen aber besondere Unterschiede zu den einzelnen Präparaten.

Vergleicht man die Ergebnisse der Auswertung des EEG mit den Resultaten der Protokollbogen über das subjektive Befinden, so lassen sich Übereinstimmungen feststellen. Bei Avil zeigt sich ein Überwiegen körperlicher Mattigkeit und länger anhaltender Schläfrigkeit im Vergleich zu Omeril/Incidal, Tavegil und Placebo.

Trotz des Fehlens statistisch berechenbarer signifikanter Unterschiede muß man eventuell bestimmten Indexwerten eine gewisse Aussagekraft zubilligen, deren Ausmaß allerdings den Einfluß anderer zufallsbedingter Faktoren nicht wesentlich übertrifft.

VI. Zusammenfassung

1. An 24 Versuchspersonen wurden anhand von encephalographischen und klinischen Untersuchungen Vergleiche über Vigilanzänderungen nach Einnahme von 100 mg Omeril/Incidal, 100 mg Tavegil und Placebo durchgeführt.
2. Von der 30. bis 80. Minute nach Einnahme der Medikamente wurden EEG, OG, MV, EKG und Atemfrequenz registriert. Die Versuchspersonen wurden vor und nach der Ableitung nach ihrem subjektiven Befinden gefragt, es wurden neurologische Elementarbefunde erhoben, Blutdruck und Puls gemessen.
3. Die Vigilanzstadien wurden visuell ausgewertet, es wurden Mittelwerte berechnet und statistische Vergleiche vorgenommen.
4. Zwischen Omeril/Incidal und Placebo bestand kein Unterschied in den Vigilanzstadien, Tavegil zeigte sogar eine etwas geringere Schläfrigkeitsneigung.
5. Die Ergebnisse der Protokolle über die subjektiven Angaben entsprechen den elektroencephalographischen Vigilanzbestimmungen; denn auch bei Tavegil wurden am wenigsten Nebenwirkungen geäußert.
6. Die statistischen Ergebnisse zeigen keine signifikanten Unterschiede bei den drei Gruppen.

LITERATUR

1. Anton E. Über die sedierenden Neben-
 wirkungen von Antihistaminika
 Inauguraldissertation 1973
2. Bärschneider M. Pruritus
 Therapie der Gegenwart 104,
 1445-1450 (1965)
3. Baust W. Ermüdung, Schlaf, Traum
 Wissenschaftliche Verlagsge-
 sellschaft, Stuttgart 1970
4. Dement W. und Cyclic Variation in EEG during
 Kleitmann N. Sleep and Their Relation to
 Eye Movement, Body Motility
 and Dreaming
 EEG-Cli. Neurophysiol. 9
 (1957) 673-689
5. Doenicke A. u. Arzneimittel, Alkohol und Ver-
 H. Kleinert kehrstüchtigkeit
 Med. Klinik 62 (1967) 835-840
6. Fischgold H. und Das Elektroencephalogramm
 C. Dreyfus-Brisac G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1968
7. Haas H. Histamine und Antihistamine
 Editio Cantor, Aulendorf in
 Württemberg, (1951) 146
8. Jovanovic U.J. Der normale, pathologische und
 abnorme Schlaf- Polygraphische
 Registrierungen
 Verhandlungen der Deutschen Ge-
 sellschaft für innere Medizin
 71. Kongreß 1959, 807-814
9. Jovanovic U.J. The Nature of Sleep
 Gustav Fischer-Verlag
 Stuttgart 1973

10. Kugler J. Die Bestimmung der Schlafstadien mittels EEG - ihre Einsatzmöglichkeit und ihr Nutzen
Med. Monatsspiegel MERCK
6 (1973) 141-145
11. Kugler J. Elektroencephalographie in Klinik und Praxis
G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1966) 2. Auflage
12. Kugler J. Indexwerte bestimmter Grapho-Elemente in Hypnogrammen in: "Die Quantifizierung des Elektroencephalogrammes", hrsg. von G.K. Schenk, AEG-Telefunken, Konstanz 1973, 135-136
13. Kugler J. K-Komplexe
EEG/EMH
4 (1973) 34-36
14. Kugler J. und Laub M. Lambdoid-Wellen (RHO-Wellen) im Schlaf
in: "The Nature of Sleep"
G. Fischer-Verlag
Stuttgart 1973, 31-35
15. Kugler J., Thurmayr R. und Rode C.P. The Sedative Action of Several Antihistaminics, Electroencephalographic and Statical Studies
Arzneim.-Forschung 22
(1972) 1518-1522
16. Kugler J., Wittmann R., Doenicke A., Konrad T. und Laub M. Elektroencephalographische Vigilanzbestimmungen nach DL-Propiramfumarat. Vergleiche mit Promethazin, Placebo und Alkohol
Arzneimittelforschung
24 (1974) 696-700

17. Kuhlo W. Das Einschlafelerlebnis und seine neurophysiologischen Korrelate
Archiv für Psych. Nervenkr. 205
(1967) 687-714
18. Kuschinsky G. und H. Lüllmann Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
G. Thieme-Verlag, Stuttgart
1970, 4. Auflage
19. Lienert G.A. Verteilungsfreie Methoden in der Biostatik
Verlag Anton Hain,
Meisenheim am Glan (1962)
20. Rechtschaffen A. und Kales A. A Manual of Standardized and Seeringterminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects.
US Dept. of Health, Education and Welfare, Public Health Service - Nat. Inst. of Health
Bethesda, Maryland 20014 (1968)
21. Schindel L. Die Bedeutung des Placebos für die therapeutisch klinische Forschung
Arzneimittelforschung,
15 (1965) 936-940
22. Sachs L. Statistische Auswertungsmethoden
Springer-Verlag, Berlin
(1968) S. 527 ff
23. Sturm A. Richtlinien für die klinische Prüfung von Arzneimitteln
Klinische Wschr., 43(1965)
690-700

24. Wagner H.J.

Die medikamentöse Beeinflussung der Leistungsfähigkeit und ihre Bedeutung für die Verkehrssicherheit

Münchn.Med.Wschr.,

101 (1966) 275-282

Herrn Professor Dr. J. Kugler danke ich für die
Überlassung des Themas und für seine Ratschläge
bei der Arbeit.

Fräulein M. Laub danke ich besonders für die große
Hilfe bei den technischen Untersuchungen.

LEBENS LAUF

27.9.1940	geboren in Würzburg als Tochter des Dr. Rupert von Schierstädt und seiner Frau Anna-Elisabeth von Schierstädt, geb. von Götz
Sept. 1947 bis Juli 1951	Besuch der Volksschule in Lohr am Main
Sept. 1951 bis Juli 1960	Besuch des humanistischen Gymnasiums in Lohr am Main
Wintersemester 1961/62 bis Juli 1967	Studium der Zahnmedizin in München, Freiburg und Berlin
von Oktober 1967 bis Mai 1970	zahnärztliche Assistentin in Berlin, München und Neuburg/Donau
seit Juni 1970	in eigener Praxis tätig

